

系统性红斑狼疮伴间质性肺炎的临床特点及相关因素分析

夏芳芳¹, 鲁芙爱¹, 吕慧敏¹, 杨国安^{2△}, 刘媛^{3△}

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 1. 风湿免疫科, 2. 中心试验室, 内蒙古自治区包头 014010; 3. 台州市第一人民医院风湿免疫科, 浙江台州 318000)

[摘要] **目的:**探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)伴间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)患者的临床特点、影像评分及疾病相关危险因素。**方法:**收集2015年1月至2019年3月于包头医学院第一附属医院和台州市第一人民医院风湿免疫科住院且行肺高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)检查的60例SLE患者的临床资料,采用1:1配比病例对照研究,两组患者年龄、性别匹配,其中SLE-ILD组的30例为病例组,SLE non-ILD(无ILD)组的30例为对照组。分析SLE-ILD患者的临床特点、影像学特征和肺HRCT评分,并分析SLE-ILD的相关危险因素。**结果:**两组相比,胸闷/气短、雷诺现象、Velcro啰音差异有统计学意义($P < 0.05$);SLE-ILD组比SLE non-ILD组患者的血红蛋白及白蛋白有明显下降趋势,而尿素氮、红细胞沉降率、C反应蛋白、IgG这4个指标有上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$);SLE-ILD患者最常见的类型为非特异性间质性肺炎,依次为普通型间质性肺炎和淋巴细胞间质性肺炎;不同ILD分型的临床-影像-生理评分之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同ILD分型的肺HRCT评分及肺功能之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);多因素Logistic回归分析显示,胸闷/气短、白蛋白下降是SLE-ILD发生的危险因素。**结论:**SLE患者出现胸闷/气短、低白蛋白血症要警惕ILD的发生,非特异性间质性肺炎是SLE-ILD最常见的表现类型。

[关键词] 系统性红斑狼疮;间质性肺疾病;临床特点;危险因素

[中图分类号] R593.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2021)02-0266-07

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2021.02.006

Clinical characteristics and related factors of systemic lupus erythematosus with interstitial pneumonia

XIA Fang-fang¹, LU Fu-ai¹, LV Hui-min¹, YANG Guo-an^{2△}, LIU Yuan^{3△}

(1. Department of Rheumatology, 2. Central Laboratory, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia, China; 3. Department of Rheumatology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical features, radiologic scores and clinically relevant risk factors prognosis of secondary interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** In this study, 60 SLE patients in Department of Rheumatology of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College and Taizhou First People's Hospital from January 2015 to March 2019 were retrospectively analyzed. All of those 60 patients with SLE underwent lung high resolution computed tomography (HRCT) examination. We used a 1:1 case-control study. There was a matching of age and gender between the two groups. Thirty patients with SLE related ILD (SLE-ILD) were in the case group, and 30 patients with SLE without ILE (SLE non-ILD) were in the control group. The clinical features, pulmonary function test, radiologic characteristic of SLE patients were collected and were used to analyze SLE-ILD. **Results:** In this study, we reached the following conclusions; First, there were statistically significant differences in chest tightness/shortness of breath, Raynaud's phenomenon, and Velcro rale between SLE-ILD and SLE non-ILD patients (both $P < 0.05$); Second, hemoglobin (Hb) and albumin (ALB) in the patients of SLE-ILD had a significant decrease compared with the patients of SLE non-ILD. Blood urea nitrogen (BUN), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) increased in SLE-ILD patients compared with SLE non-ILD patients, the difference had statistical significance ($P < 0.05$); Third, for SLE-ILD patients, the most common type was non-specific interstitial pneumonia (NSIP), followed by usual interstitial pneumonia and lymphocytic interstitial pneumonia; Fourth, there was no significant difference in clinical-radiology-physiology scores be-

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金[2017MS(LH)0812]和包头医学院科学研究基金(BYJJ-YF 2016100) Supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia [2017MS(LH)0812] and the Research Funds of Baotou Medical College (BYJJ-YF 2016100)

△ Corresponding author's e-mail, liuyuanem@163.com, 0331004@163.com

网络出版时间:2021-3-4 15:51:07 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20210304.0952.002.html>

tween the different ILD types ($P > 0.05$), similarly, the lung HRCT score and lung function between different ILD types had no significant difference ($P > 0.05$); Fifth, multivariate Logistic regression analysis showed that decreased albumin and chest tightness/shortness of breath might be the risk factor for SLE-ILD. **Conclusion:** There are statistically significant differences between the SLE-ILD group and SLE non-ILD group in terms of chest tightness/shortness of breath, Velcro rale and Raynaud's phenomenon. Decreased albumin and chest tightness/shortness of breath in SLE patients should be alerted to the occurrence of ILD. NSIP is the most common manifestation of SLE-ILD.

KEY WORDS Systemic lupus erythematosus; Interstitial lung diseases; Clinical features; Risk factors

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、多器官且有多种自身抗体出现的自身免疫疾病,肺是较常见的受累器官。SLE合并间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的患病率为3%~9%^[1],常见的肺部病变主要有胸膜炎、间质性肺炎、肺动脉高压、小气道病变、急性狼疮性肺炎、弥漫性肺泡出血、肺挛缩综合征、肺栓塞^[2]。ILD是SLE常见的合并症,也是SLE患者预后不良的重要因素之一,SLE-ILD的死亡率占SLE患者死因的13.1%^[3],因此,重视SLE的早期诊断,寻找SLE-ILD发病的相关危险因素,并根据不同的ILD类型给予早期干预,对于改善SLE-ILD患者的预后十分重要。本研究通过分析SLE-ILD的临床特点及影像学特征,寻找疾病相关危险因素,以期深入了解SLE-ILD的疾病特征和疾病的评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2015年1月至2019年3月于包头医学院第一附属医院和台州市第一人民医院风湿免疫科住院且行肺高分辨率CT(high resolution computed tomography, HRCT)检查的60例SLE患者临床资料,采用1:1配比病例对照研究,严格按照病例与对照的纳入及排除标准选择30例SLE合并ILD的患者为病例组(SLE-ILD组),30例SLE不合并ILD的患者为对照组(SLE non-ILD组)。病例组中女28例、男2例,年龄24~70岁,平均(50.17±11.86)岁;对照组中女27例、男3例,年龄28~67岁,平均(51.9±12.75)岁。

纳入标准:60例SLE患者均符合2009年美国风湿病学会SLE分类诊断标准^[4]。ILD主要结合临床症状及HRCT综合诊断,参照2013年美国胸科学会特发性肺纤维化的分类诊断标准^[5]。收集所有患者的基本资料(包括年龄、性别、民族)、临床表现及实验室检查,评估ILD相关的指标:第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、肺

总量(total lung capacity, TLC)、一氧化碳弥散量(carbon monoxide-diffusing capacity, DLCO)、HRCT。

排除标准:(1)排除由职业、环境、药物、遗传等其他因素引起的间质性肺炎;(2)排除合并其他心肺疾病,如肺部肿瘤、哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺气肿、肺囊性纤维化、慢性上层气道疾病、左心功能衰竭等;(3)排除由感染引起的心肺部病变;(4)排除SLE合并干燥综合征、系统性硬化、类风湿关节炎等其他风湿免疫性疾病。

1.2 临床特点

临床表现包括发热、干咳、胸闷/气短、胸痛、杵状指、皮疹、关节炎、口腔溃疡、雷诺现象、光过敏、Velcro 啰音等。实验室检查包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、血脂、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体、Sm抗体、SSA(Ro-52 kDa)抗体、SSA(60 kDa)抗体、SSB-La抗体、U1-nRNP抗体、补体等。

1.3 肺 HRCT 检查

所有患者使用飞利浦 Brilliance 64 排螺旋 CT 机,HRCT 扫描参数:140 kV、250 mAs、层厚 1 mm、矩阵 1 024 × 1 024,骨算法重建肺窗图像,窗宽 1 500 Hu,窗位 -600 Hu。由两位放射学专家分别独立盲法读片,若结果不一致则由第三位放射学专家再次读片,直至意见统一。SLE 患者肺 HRCT 影像学表现有:毛玻璃样渗出、小叶间隔增厚、不规则线状影、界面征、蜂窝肺、胸膜下线等。HRCT 影像学评估ILD从主动脉弓起始处、气管分叉处、肺静脉汇合处、三五平面之间、横膈上 1 cm 这五个层面进行,为比较结缔组织病相关性ILD(connective tissue associated ILD, CTD-ILD)的程度和预后差异,评分参照 Gay 等^[6]1998 年提出的间质肺 HRCT 评分标准,对所有患者的 CT 片结果进行分析和计算评分。

1.4 临床-影像-生理评分

临床-影像-生理评分是ILD相关评分,参照Watters评分标准将病情定量化,总分为100分,其中临床症状评分占50分,评估包括呼吸困难程度、

咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸频率、Velcro 啰音、紫绀、杵状指等;影像评分占 20 分,本研究中涉及的图像分析主要在上文第 1.3 小节提及的五个层面上进行,对磨玻璃影(包括实变)、网织影(包括小叶间隔增厚、小叶内间质增厚、支气管血管周围间质增厚、胸膜下线、间质结节)、蜂窝影、肺气肿、支气管扩张进行判断;生理评分占 30 分,需测定 FVC 预测值的百分比(FVC% pred)和 DLCO 预测值的百分比(DLCO% pred)等指标进而给分,分值越高表明病情越重。测定患者平静、未吸氧状态下从桡动脉采动脉血测得的动脉血氧分压(PaO₂)。

1.5 肺功能检查

肺功能检查包括通气功能、肺容量、肺活量、最大通气量等方面,肺功能检查数据包括 FEV₁、FVC、TLC、DLCO 等,肺功能测试以预测值的百分比表示。ILD 患者的肺功能通过 FVC% pred 和 DLCO% pred 来评估,二者分别代表肺通气量和肺扩散能力,被认为是评估 ILD 患者肺功能的关键指标^[7]。

1.6 统计学分析

符合正态分布的计量资料两两比较采用 *t* 检验,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布的计量资料两两比较采用 Mann-Whitney *U* 法进行非参数秩和检验,以 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验;对临床及实验室指标采用单因素 Logistic 回归进行分析,再对单

因素分析中有统计学意义的变量采用多因素 Logistic 逐步回归(向前法),观察研究因素对回归模型的影响和交互作用;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE-ILD 组患者 HRCT 下的影像学分型

30 例 SLE-ILD 患者的 HRCT 表现可见非特异性间质性肺炎(non-specific interstitial pneumonia, NSIP)、寻常型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)和淋巴细胞间质性肺炎(lymphocyte interstitial pneumonia, LIP)3 种类型,其中 NSIP 型 23 例、UIP 型 6 例、LIP 型 1 例,以 NSIP 更为多见。

2.2 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者一般情况的比较

SLE-ILD 组 30 例中 28 例女性患者,平均年龄(50.17 ± 11.86)岁,病程(65.57 ± 51.7)个月;SLE non-ILD 组 30 例中 27 例女性患者,平均年龄(51.9 ± 12.75)岁,病程(86.5 ± 59.1)个月。两组患者的性别、年龄、病程差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.3 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者临床表现的比较

比较两组患者包括发热、干咳、胸闷/气短、胸痛、Velcro 啰音、肌痛/肌无力、杵状指、皮疹、关节炎、口腔溃疡、雷诺现象、光过敏等 ILD 和 SLE 常见的临床表现,其中,胸闷/气短、Velcro 啰音及雷诺现象两组相比差异有统计学意义(*P* < 0.05),其余临床表现差异无统计学意义(表 1)。

表 1 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者的临床表现比较

Table 1 Clinical manifestations of SLE-ILD and SLE non-ILD patients

Clinical manifestation	Fever, <i>n</i> (%)		Dry cough, <i>n</i> (%)		Chest tightness, <i>n</i> (%)		Chest pain, <i>n</i> (%)		Velcro, <i>n</i> (%)		Clubbing, <i>n</i> (%)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
SLE-ILD	16 (53)	14 (47)	9 (30)	21 (70)	22 (73)	8 (27)	2 (6)	28 (94)	18 (60)	12 (40)	3 (10)	27 (90)
SLE non-ILD	14 (47)	16 (53)	9 (30)	21 (70)	12 (40)	18 (60)	3 (10)	27 (90)	10 (33)	20 (67)	1 (3)	29 (97)
χ^2	0.267		0.000		6.787		0.000		4.286		0.268	
<i>P</i>	0.606		1.000		0.009 [#]		>0.999		0.038 [*]		0.605	

Clinical manifestation	Rash, <i>n</i> (%)		Arthritis, <i>n</i> (%)		Oral ulcer, <i>n</i> (%)		Raynaud's phenomenon, <i>n</i> (%)		Light allergy, <i>n</i> (%)		Myalgia/muscle weakness, <i>n</i> (%)		Hair loss, <i>n</i> (%)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
SLE-ILD	15 (50)	15 (50)	17 (56)	13 (44)	10 (33)	20 (67)	17 (56)	13 (44)	1 (3)	29 (97)	16 (53)	14 (47)	10 (33)	20 (67)
SLE non-ILD	16 (53)	14 (47)	19 (63)	11 (37)	9 (30)	21 (70)	8 (26)	22 (74)	6 (20)	24 (80)	15 (50)	15 (50)	5 (16)	25 (84)
χ^2	0.067		0.278		0.077		5.554		2.588		0.067		2.222	
<i>P</i>	0.796		0.598		0.781		0.018 [*]		0.108		0.796		0.136	

* *P* < 0.05, # *P* < 0.01, compared between the two SLE groups.

2.4 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者实验室指标的比较

比较两组患者实验室指标的变化,其中 SLE-ILD 患者和 SLE non-ILD 患者的血红蛋白、白蛋白、

尿素氮、IgG 这 4 个指标差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。由于两组患者在尿蛋白、ESR 及 CRP 的分布不符合正态分布,采用非参数秩和检验得出 ESR 及 CRP 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 表 3),其余指标之间的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。除此之外,两组患者在自身抗体方面的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 4)。

2.5 SLE-ILD 患者不同 ILD 分型的临床-影像-生理评分、肺 HRCT 评分及肺功能比较

为了进一步了解 SLE-ILD 患者的临床特点,我们还分析了不同 ILD 类型的 SLE 患者临床-影像-生理评分、影像学评分及肺功能之间的差异,结果显示不同 ILD 类型之间上述指标的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05 , 表 5)。

表 2 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者的实验室检查指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Laboratory test indexes of SLE-ILD and SLE non-ILD patients ($\bar{x} \pm s$)

Items	SLE-ILD ($n=30$)	SLE non-ILD ($n=30$)	F	P
WBC/($\times 10^9$ cells/L)	6.04 \pm 2.04	5.75 \pm 1.99	0.305	0.583
Hb/(g/L)	121.73 \pm 24.27	135.03 \pm 14.25	6.700	0.012*
PLT/($\times 10^9$ cells/L)	178.23 \pm 84.84	194.80 \pm 75.36	0.639	0.427
ALT/(U/L)	24.76 \pm 20.23	25.06 \pm 12.67	0.005	0.944
ALB/(g/L)	38.02 \pm 9.83	42.27 \pm 4.24	4.726	0.034*
BUN/(mmol/L)	9.90 \pm 8.94	6.34 \pm 2.91	4.303	0.042*
Scr/(μ mol/L)	96.84 \pm 58.40	69.70 \pm 21.07	5.722	0.020*
C3/(g/L)	0.85 \pm 0.28	0.93 \pm 0.24	1.301	0.259
C4/(g/L)	0.20 \pm 0.09	0.18 \pm 0.08	1.674	0.201
IgA/(g/L)	3.03 \pm 1.12	3.10 \pm 1.23	0.054	0.817
IgM/(g/L)	0.64 \pm 0.34	0.75 \pm 0.47	1.133	0.292
IgG/(g/L)	14.02 \pm 5.24	11.76 \pm 2.97	4.219	0.044*

* $P < 0.05$, compared between the two SLE groups. WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; PLT, blood platelet; ALT, alanine aminotransferase; ALB, albumin; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine; C3, complement 3; C4, complement 4; IgA, immunoglobulin A; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G.

表 3 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者的实验室检查指标 [$M (P_{25}, P_{75})$]

Table 3 Laboratory test indexes of SLE-ILD and SLE non-ILD patients [$M (P_{25}, P_{75})$]

Items	SLE-ILD	SLE non-ILD	Statistics	P
UTP	0.30 (0.00, 0.97)	0.00 (0.00, 0.21)	-0.673	0.501
ESR	55 (15, 114)	8 (7, 15)	-10.822	<0.001
CRP	48.80 (12.20, 57.00)	4.18 (3.13, 8.98)	-12.427	<0.001

UTP, urinary protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

表 4 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者的自身抗体

Table 4 Autoantibodies of patients with SLE-ILD and SLE non-ILD

Group	ANA		dsDNA		Sm		SSA (Ro-52 kDa)		SSA (60 kDa)		SSB		RNP		nRNP/Sm	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
SLE-ILD, n	28	2	16	14	13	17	14	16	15	15	8	22	8	22	15	15
SLE non-ILD, n	26	4	15	15	10	20	9	21	12	18	4	26	13	17	15	15
χ^2	0.185		0.067		0.635		0.184		0.436		0.938		1.832		0.000	
P	0.667		0.796		0.426		1.763		0.606		0.333		0.176		>0.999	

ANA, anti-nuclear antibody; dsDNA, anti-double-stranded DNA antibody; Sm, anti-Sm; antibody; SSA (Ro-52 kDa), ribonucleoprotein antigen SSA/52 kDa-Ro antibody; SSA (60 kDa), ribonucleoprotein antigen SSA/60 kDa antibody; SSB, anti-Sjögren's syndrome B antibody; RNP, anti-U1 small ribonucleoprotein antibody.

2.6 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者各系统受累的比较

对 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 两组患者常见系统受累情况进行了比较,包括血液、肾脏、神经、心血管系统,两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 6)。

表 5 SLE-ILD 患者不同 ILD 分型的临床-影像-生理评分、肺 HRCT 评分及肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of clinical-radiology-physiology score, HRCT and pulmonary function in patients with different ILD types of SLE-ILD ($\bar{x} \pm s$)

Items	Clinical-radiology-physiology score	HRCT score	FVC/(% pred)	DLCO/(% pred)
UIP	19.29 ± 8.34	2.43 ± 2.15	90.71 ± 25.76	66.71 ± 14.95
NSIP	19.00 ± 12.73	1.00 ± 0.62	69.00 ± 29.70	53.00 ± 39.60
F	0.002	0.748	1.056	0.704
P	0.97	0.42	0.34	0.43

UIP, usual interstitial pneumonia; NSIP, non-specific interstitial pneumonia; HRCT, high resolution computed tomography; FVC, forced vital capacity; DLCO, carbon monoxide diffusion.

表 6 SLE-ILD 与 SLE non-ILD 患者的系统受累表现

Table 6 Clinical manifestations of SLE-ILD and SLE non-ILD patients

Group	Blood system, n (%)		Renal system, n (%)		Nervous system, n (%)		Cardiovascular system, n (%)	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
SLE-ILD	23 (77)	7 (23)	10 (33)	20 (67)	4 (13)	26 (87)	6 (20)	24 (80)
SLE non-ILD	21 (70)	9 (30)	15 (50)	15 (50)	2 (7)	28 (93)	7 (23)	23 (77)
χ^2	0.559		0.190		0.667		0.754	
P	0.341		1.714		0.185		0.098	

表 7 SLE-ILD 相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析结果

Table 7 Univariate Logistic regression analysis results of risk factors related to SLE-ILD

Items	B	SE	P
Chest tightness	0.339	0.125	0.009
Raynaud's phenomenon	0.309	0.127	0.018
Velcro	0.268	0.127	0.039
Hb ↓	0.417	0.155	0.009
ALB ↓	0.501	0.156	0.002
BUN ↑	0.278	0.129	0.035
CRP ↑	0.39	0.162	0.019
ESR ↑	0.144	0.135	0.292
IgG	-0.032	0.015	0.044

Abbreviations as in Table 2 and 3.

2.7.2 SLE-ILD 的多因素 Logistic 回归分析 对单因素分析有统计学意义的变量采用多因素 Logistic 逐步回归(向前法),观察研究因素对回归模型的影响和交互作用(表 8),共有 8 个因素进入多因素分析模型,结果 2 个因素有统计学意义,胸闷/气短($OR = 4.808, 95\% CI: 1.414 \sim 16.348, P = 0.012$)、白蛋白下降($OR = 17.255, 95\% CI: 1.859 \sim 160.185,$

2.7 SLE-ILD 影响因素的分析

2.7.1 SLE-ILD 的单因素 Logistic 回归分析 对上述临床特点、实验室指标中差异有统计学意义的指标进行单因素 Logistic 回归分析,共有 8 个影响因素有统计学意义($P < 0.05$,表 7)。

$P = 0.012$)这 2 个因素成为 SLE-ILD 的独立危险因素。

3 讨论

肺脏是 SLE 累及的常见脏器之一,而 ILD 是肺脏受累的表现类型。SLE 患者一旦出现 ILD,会严重影响患者的生存率及生活质量,是 SLE 患者致死的主要原因之一^[8]。SLE-ILD 的临床表现多种多样,包括呼吸困难、干咳、胸闷/气短、胸痛、杵状指、Velcro 啰音等 ILD 的症状及体征,以及发热、肌痛/肌无力、皮疹、关节炎、口腔溃疡、雷诺现象、光过敏等 SLE 常见的临床表现。本研究对上述临床表现进行了分析,除了胸闷/气短、Velcro 啰音等 ILD 相关的临床表现,SLE-ILD 患者更易出现雷诺现象,提示 SLE 患者出现雷诺现象要警惕 ILD 的发生。陈晓芳等^[9]的研究发现,ILD 组干咳、雷诺现象、Velcro 啰音出现的比例更高,与本研究结果一致。呼吸困难是 SLE-ILD 患者最常见的临床表现,但早期 ILD 患者常不会出现典型的呼吸困难,因此单从临床症状上诊断 ILD 存在很大局限性。

本研究也分析了 WBC、血红蛋白、血小板、谷丙

转氨酶、白蛋白、CRP、ESR、尿素氮、血清肌酐、尿蛋白、补体 C3、补体 C4、IgA、IgG、IgM 等实验室检查指标在 SLE-ILD 患者与 SLE non-ILD 患者之间的差异,发现 SLE-ILD 组患者的血红蛋白和白蛋白有明

显下降趋势,而尿素氮、ESR、CRP、IgG 明显升高,提示血红蛋白、白蛋白、尿素氮、ESR、CRP、IgG 可能是 SLE 患者发生 ILD 的影响因素,这与 Mittoo 等^[10]的研究结果一致。

表 8 SLE-ILD 相关危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果
Table 8 Multivariate Logistic regression analysis results of risk factors related to SLE-ILD

Items	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
Chest tightness	1.570	0.624	6.323	0.012	4.808	1.414 - 16.348
Albumin ↓	2.848	1.137	6.276	0.012	17.255	1.859 - 160.185

有研究表明,SLE-ILD 在疾病的任何阶段都可发生,在 SLE 确诊的同时至起病后 20 年的时间内均可发病^[11]。ILD 早期可无明显的临床症状或存在亚临床期,而 HRCT 检查对于 ILD 诊断的灵敏度高达 80% 以上^[12],同时有研究证实 HRCT 与肺组织活检病理存在一致性^[13]。SLE-ILD 具有自身免疫因素,病理表现复杂多样,不同 ILD 类型的治疗原则不同且预后存在一定的差异。有文献报道,SLE-ILD 最常见的病理类型包括 NSIP、隐源性机化性肺炎和 LIP,而 UIP 和淀粉样变性较少见^[14]。本研究发现 SLE 患者最常见的 ILD 类型为 NSIP,其次为 UIP,最少见的类型为 LIP,与上述文献报道不完全相符,考虑可能与样本量较少以及 SLE-ILD 表现类型多样有关,需要扩大样本量进一步证实。NSIP 在影像学上多表现为毛玻璃样病变,UIP 则更多表现为网格样及蜂窝样病变。ILD 预后不良的最重要因素是纤维化的存在,UIP 成纤维细胞灶较多,预后较差,而 NSIP 较 UIP 纤维化程度轻,其预后较好,5 年生存率可达 80% 以上^[15]。而在类风湿关节炎相关性间质性肺炎(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)中,最常见的病理类型是 UIP,其预后较 NSIP 差很多,与 SLE-ILD 的类型不同,SLE-ILD 以 NSIP 更为多见,提示 SLE-ILD 可能比 RA-ILD 的预后好。

本研究对不同 ILD 分型的 SLE 患者进行了临床-影像-生理评分、肺 HRCT 评分以及肺功能测定,发现 SLE 患者合并 UIP 及 NSIP,上述指标比较无明显差别,这可能与 SLE-ILD 表现的复杂多样有关,如有些自身免疫病合并的 ILD 可以表现为多种类型的混合体,影像学表现中以 UIP 为主的有时可能会混合 NSIP 或 LIP,也有的表现为 NSIP,但以 NSIP 纤维化型^[16]为主,提示一种 ILD 可能会出现多种影像学表现或病理类型,使其临床、影像及生理等的评估存在一定局限性和不平行性。

肺功能检测中,FVC % pred 和 DLCO % pred 分别代表肺通气量和肺扩散能力,有文献报道,肺功能的改变往往早于 HRCT 的改变,因此肺功能也常用作 ILD 的筛查^[17]。DLCO 是预测 ILD 死亡率最敏感的一项指标^[18],同时也是评价 ILD 疗效的指标^[19]。Zhang 等^[20]关于 RA-ILD 的研究中观察到 DLCO 下降,当 DLCO 值小于 52.95% 时 RA 患者更容易发生 ILD,而在 RA non-ILD 患者中未观察到下降,与 Hamblin 等^[21]的观点相似,提示降低的 DLCO 可作为 RA 发展为 ILD 的独立预测因子。Mohammad 等^[22]发现,SLE-ILD 患者的 DLCO 较 SLE non-ILD 患者下降 27% ~ 56%,而本研究中,不同 ILD 分型的肺功能之间相比差异无统计学意义,考虑可能与病例数较少且 SLE-ILD 表现复杂多样有关。

ILD 是 SLE 患者致死的一大因素,探讨 SLE-ILD 疾病相关的危险因素,做到早期诊断、早期治疗具有重要临床意义。本研究通过 Logistic 回归分析发现,胸闷/气短、白蛋白减低是 ILD 发生的危险因素,提示 SLE 患者出现胸闷/气短及低蛋白血症要警惕 ILD 的发生。SLE-ILD 在早期诊断上存在困难,早期难以与肺部感染相鉴别。由于目前缺乏对肺慢性纤维化切实有效的治疗方法,患者一旦发生弥漫性肺纤维化,则生存率明显下降^[23],因此,应通过 SLE-ILD 的临床表现、影像学特征及相关危险因素等进行全面评估,尽可能早发现、早干预。本研究分析了 SLE-ILD 患者的临床、影像学特点以及疾病相关的危险因素,以期使风湿科医生更加关注和重视 SLE 患者发生 ILD,减少漏诊率,继续扩大样本量并深入探讨 SLE-ILD 的影响因素是我们进一步的研究重点。

参考文献

- [1] Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus [J]. Semin Arthritis Rheum, 1990, 20(1): 48 - 56.

- [2] 陈恒屹, 康军, 崔社怀, 等. 特发性肺间质纤维化合并肺气肿的临床特征分析 [J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2014, 7 (1): 7-11.
- [3] Wu XY, Yang M, Xie YS, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(1): 107-115.
- [4] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2677-2686.
- [5] Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(6): 733-748.
- [6] Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, et al. Idiopathic pulmonary brosis: predicting response to therapy and survival [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(4 Pt 1): 1063-1072.
- [7] Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma [J]. Pulm Med, 2011, 87(3): 87-92.
- [8] Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review [J]. Curr Respir Care Rep, 2012, 1(4): 224-232.
- [9] 陈晓芳, 杨敏, 赵进军, 等. 系统性红斑狼疮合并间质性肺炎的临床特征及相关危险因素分析 [J]. 重庆医学, 2018, 47(11): 1460-1464.
- [10] Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(2): 249-254.
- [11] Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage [J]. Reumatol Clin, 2018, 14(5): 294-300.
- [12] Walsh SL, Habsell DM. High-resolution CT of interstitial lung disease: a continuous evolution [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(1): 129-144.
- [13] Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia [J]. Chest, 2003, 124(4): 1215-1223.
- [14] Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis [J]. Histopathology, 2004, 44(6): 585-596.
- [15] Palmucci S, Roccasalva F, Puglisi S, et al. Clinical and radiological features of idiopathic interstitial pneumonias (IPs): a pictorial review [J]. Insights Imaging, 2014, 5(3): 347-364.
- [16] 李海兰, 熊曾, 刘进康, 等. 结缔组织病相关性肺间质病变的高分辨 CT 表现 [J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(8): 934-939.
- [17] Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features [J]. Eur Respir J, 2016, 47(6): 1767-1775.
- [18] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2083-2092.
- [19] Wang T, Zheng XJ, Liang BM, et al. Clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Sci Rep, 2015, 5: 14897.
- [20] Zhang Y, Li H, Wu N, et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(1): 817-823.
- [21] Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma [J]. Pulm Med, 2011, 2011: 872120. doi: 10.1155/2011/872120.
- [22] Mohammad HA, Hassan AA, Osman N, et al. Detection of pulmonary involvement in lupus patients with and without clinical pulmonary symptoms [J]. Egypt J Chest Dis Tuberc, 2014, 63(2): 463-469.
- [23] 刘媛, 郑毅. BTB-cap'n'collar 同源异构体 1-siRNA 对转化生长因子-β1 诱导的小鼠肺成纤维细胞中抗氧化因子表达的影响 [J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(4): 225-230.

(2019-03-24 收稿)

(本文编辑:任英慧)